

Тромбозы и ревматические заболевания: частота встречаемости и механизмы развития (обзор и собственные данные)

З.С. Алекберова, Е.В. Герасимова, Р.Г. Голоева, Е.Л. Насонов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

Контакты: Герасимова Елена Владимировна
gerasimovaev@list.ru

Contact: Gerasimova Elena Vladimirovna
gerasimovaev@list.ru

Поступила 07.02.2011

Тромбозы в ревматологии — сложная и недостаточно изученная проблема. Это объясняется неоднородностью патогенетических механизмов, лежащих в основе тромбообразования, отсутствием достоверных клинических и лабораторных показателей, способствующих ранней диагностике и прогнозированию риска повторных тромбозов. Не разработаны стандарты лечения пациентов с тромбозами при различных ревматических заболеваниях (РЗ).

Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоз глубоких вен (ТГВ) по распространенности занимают третье место после ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта. Частота ТГВ в составляет 80 случаев на 100 тыс. населения в год, частота развития ТЭЛА примерно в 5–10 раз меньше [1, 2]. ТЭЛА — ведущая причина госпитальной летальности у терапевтических больных, без лечения смертность достигает 30%; более того, у 1/3 пациентов диагноз ТЭЛА не устанавливается до аутопсийного исследования [1]. В литературе эти два заболевания часто объединяются одним термином — «венозный тромбоэмболизм».

РЗ занимают 4-е место в структуре заболеваний терапевтического профиля, имеющих высокий риск развития тромбозов, после онкологических, сердечно-сосудистых и инфекционных болезней [1, 3]. По данным W. Ageno и A.G. Turpie, РЗ страдали 2,7% терапевтических больных с тромбозами [3]. Авторы отмечают, что при РЗ тромбозы зачастую протекают латентно, что не позволяет выявить истинную распространенность патологии.

Частота тромбозов при различных РЗ значительно варьирует (табл. 1). При одних заболеваниях тромбозы относятся к основным проявлениям, при других — встречаются казуистически редко. В первую очередь речь идет об антифосфолипидном синдроме (АФС), описанном G. Hughes в 1986 г. Тромбозы, аборт и тромбоцитопения составляют триаду основных признаков заболевания [15]. Венозные тромбозы — наиболее частое проявление АФС. По данным W. Baker и R. Bick [16], они наблюдаются у 59% больных. Преимущественной локализацией тромбозов являются вены нижних конечностей, церебральные вены, верхняя и нижняя полые, пе-

чечные, вены сетчатки. ТГВ нижних конечностей наблюдается в 29–55% случаев при сроках наблюдения менее 6 лет [16, 17]. Характерны повторные ТЭЛА из глубоких вен нижних конечностей, более чем у половины больных с ТГВ нижних конечностей развиваются асимптомные легочные эмболии [15].

Артериальные тромбозы при АФС встречаются реже — у 28% больных, сочетание артериальных и венозных тромбозов — у 13% пациентов [18]. Локализация и частота тромбозов, выявленные R. Cervera и соавт. при изучении 1000 больных с АФС [4], представлены в табл. 2.

Тромбозы артериального и венозного русла нередко встречаются и при болезни Бехчета (ББ), описанной в 1940 г. Н. Behcet [19]. Сегодня совершенно очевидно, что именно они определяют тяжесть и прогноз заболевания.

Исследователи из Франции [20], проанализировав причины смерти у 41 из 817 больных с ББ, показали, что смертельные исходы в подавляющем большинстве случаев (43%) были обусловлены поражением крупных сосудов венозного и артериального русла.

R. Mehta и соавт., изучив причины тромбозов у 657 больных с разными заболеваниями (за период 1994–2009 гг.), установили, что 39 (6%) из них страдали ББ [21]. Н. Yazici и соавт. считают, что каждый четвертый больной ББ имеет тромботические осложнения [22]; по мнению других авторов, их частота достигает 46% [23].

Мы наблюдали развитие тромбозов у 25 (26%) из 95 больных ББ [9]. Они локализовались преимущественно в венозном русле (см. табл. 2). Артериальные тромбозы у больных ББ развивались только в сочетании с венозными, но именно тромбозы артерий, особенно при формировании аневризм легочных артерий (n=3), определяли неблагоприятный прогноз заболевания.

Тромбозы при других формах системных васкулитов встречаются реже. Ретроспективный анализ когорты больных системными васкулитами (n=1130) выявил, что у 6,5% обследуемых развивались тромбоэмболические события: у 2,5% пациентов с узелковым полиартериитом (УП), у 8,2% с синдромом Черджа–Строс, у 8% с гранулематозом Веge-

Таблица 1 Частота тромбозов при РЗ

Заболевание	Частота тромбозов, %	Автор
АФС (n=1000)	38,9	Cervera R. et al [4]
АФС (n=58)	50	Решетняк Т.М. и соавт. [5]
СКВ (n=1000)	27	Cervera R. et al [6]
СКВ + АФС	20–30	Woo K.S. et al. [7]
СКВ + АФС (146 мужчин)	25,4	Ильина А.Е. и соавт. [8]
Болезнь Бехчета (n=98)	26	Голоева П.Г. и соавт. [9]
РА (n=609)	2–7	Liang K.P. et al. [10], Matta F. et al [11]
Overlap-синдром	1	Wadhwa S. [12]
Системная склеродермия	5–15	Furey N. et al. [13], Liberati A. et al. [14]

нера и 7,6% с микроскопическим полиангиитом [24]. При этом авторы отметили более высокий риск развития тромбозов у больных синдромом Черджа–Строс, гранулематозом Вегенера и микроскопическим полиангиитом по сравнению с УП [отношение шансов (ОШ) = 2,88; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,27–6,50; $p=0,01$].

По данным исследователей из Великобритании, риск развития тромбоэмболических состояний при системных васкулитах увеличился за последнее десятилетие. Например, для больных УП, поступивших в клинику Оксфорда в 1964–1998 гг., ОШ=2,88; 95% ДИ 1,70–4,56; $p<0,001$; для поступивших в 1999–2008 гг. — ОШ=4,36; 95% ДИ 0,9–12,8; $p=0,03$; для больных с синдромом Гудпасчера — ОШ=2,29; 95% ДИ 0,29–8,28; $p=0,1$ и ОШ=6,89; 95% ДИ 1,87–17,7; $p<0,001$ соответственно [25].

Нарастание риска развития тромбозов за последнее десятилетие характерно и для больных системной красной волчанкой (СКВ): в 1964–1998 гг. ОШ=3,61; 95% ДИ 2,36–5,10; $p<0,001$; в 1999–2008 гг. ОШ=4,6; 95% ДИ 3,19–6,43; $p<0,001$ [25].

Среди системных заболеваний соединительной ткани СКВ является лидером по частоте развития тромбоэмболических событий. Тромбозы у больных СКВ развиваются в 10–14 раз чаще, чем в общей популяции, и частота их составляет от 4,2 до 12,4 на 1000 пациенто-лет [26, 27].

По данным большинства авторов, тромбозы выявляются у 22–27% больных СКВ [6, 28]. Основным предиктором развития тромбозов у больных СКВ является позитивность по антителам к фосфолипидам (аФЛ), относительный риск (ОР) = 3,22 [28]. Высокий риск тромбообразования был выявлен у больных СКВ в присутствии волчаночного антикоагулянта (ВА) и антител к кардиолипину (аКЛ) (ОШ=4,03; 95% ДИ 2,06–7,86), к $\beta 2$ -гликопротеину I (ОШ=5,10; 95% ДИ 2,58–10,1) [26].

В исследовании М. Tektonidou и соавт. [29] было показано, что у аФЛ-позитивных больных СКВ чаще развиваются тромбоэмболические состояния по сравнению с аФЛ-негативными (20 и 7,6% соответственно; $p=0,003$). Значимыми предикторами тромбозов для аФЛ-позитивных пациентов явились мужской пол (ОР=6,25), наличие ВА (ОР=3,48), стойкое повышение уровня аКЛ (ОР=5,87), для аФЛ-негативных — мужской пол (ОР=7,14) и артериальная гипертензия (ОР=6,49).

По данным ряда исследований, высокий риск тромбообразования при СКВ зависит не только от при-

сутствия аФЛ [30, 31]. К другим значимым предикторам развития тромбозов при СКВ относят курение (ОР=1,26), продолжительность заболевания более 5 лет (ОР=1,26), нефрит (ОР=1,35), прием цитотоксиков (ОР=1,40) [28].

Данных о частоте тромбозов при других системных заболеваниях соединительной ткани, таких как системная склеродермия (ССД), болезнь Шегрена, дерматомиозит, немного, и большинство из них ограничивается описанием отдельных случаев [13, 32].

В одной из ранних работ [13] приводятся сведения об окклюзии крупных артерий у 5 из 100 больных ССД. А недавно авторы из Бразилии [14] показали, что периферические тромбозы имели 8 из 54 больных ССД, т. е. примерно 15% больных, при этом наблюдалась ассоциация с аКЛ IgG. Описаны единичные случаи сочетания ССД с АФС, сопровождавшимся ТГВ нижних конечностей [33, 34], ТЭЛА [35], тромбозом вен сетчатки [36].

Данные S. Ramagopalan и соавт. [25] свидетельствуют о повышении риска развития венозных тромбоэмболий у пациентов с ССД (ОШ=1,97; 95% ДИ 1,73–2,23), болезнью Шегрена (ОШ=2,02; 95% ДИ 1,80–2,26), дерматомиозитом (ОШ=3,04; 95% ДИ 2,60–3,50; $p<0,001$).

Долгие годы ревматоидный артрит (РА) не относился к факторам риска развития тромбозов. В медицинской литературе редко описывались случаи тромбоэмболических поражений сосудов у больных РА без хирургических вмешательств, хотя протромботические нарушения системы свертывания у такой категории больных неоднократно выявлялись [37].

В последние годы появилось небольшое число публикаций, свидетельствующих о развитии тромбозов при РА. По данным K. Liang и соавт. [10], частота поражения периферических вен и артерий у больных РА при 30-летнем наблюдении составила 7,2 и 19,6% соответственно. В исследовании была установлена связь развития тяжелых внесуставных проявлений РА (серозиты, васкулиты, гломерулонефрит, нейропатия, склерит) с вовлечением периферических сосудов (для венозной тромбоэмболии ОШ=3,7; 95% ДИ 1,3–10,3; для артериальных тромбозов — ОШ=2,3; 95% ДИ 1,2–4,3).

В работе S. Ramagopalan и соавт. [25] продемонстрировано, что риск развития венозных тромбоэмболий у пациентов с РА не менялся на протяжении последних 40 лет: у госпитализированных в 1963–1998 гг. — ОШ=1,45; 95% ДИ 1,31–1,60; у госпитализированных в 1999–2008 гг. — ОШ=1,57; 95% ДИ 1,37–1,79 ($p<0,001$).

Таблица 2 Локализация и частота (%) тромбозов у больных АФС и ББ

Локализация тромбоза	АФС [4] (n=1000)	Болезнь Бехчета [9] (n=98)
<i>Венозные:</i>	59	26
глубокие вены нижних конечностей	38,9	16
поверхностные вены нижних конечностей	11,7	13,7
верхние конечности	3,4	
подключичная вена	1,8	
яремная вена	0,9	
церебральные вены	0,7	5,3
печеночные	0,7	1
вены сетчатки	0,9	3
<i>Артериальные:</i>	28	5
нижних конечностей	4,3	3
верхних конечностей	2,7	
церебральные	19,8	
легочные	14,1	2
коронарные	5,5	
почечные	2,7	
сетчатки	1,5	7

У больных РА частота возникновения ТГВ (1,64%) и ТЭЛА (0,85%) выше по сравнению с пациентами без РЗ и операций (0,86 и 0,38% соответственно), ОР развития венозной тромбоэмболии у пациентов с РА составил 1,99 [11].

Важным фактором развития тромбозов при РА являются ортопедические операции. Частота возникновения тромбоэмболий была особенно высокой при отсутствии профилактических мероприятий. Так, по данным P. Abernethy и соавт. [38], ТГВ развивался у 70%, а ТЭЛА — у 2% больных РА в послеоперационном периоде. Разработана и дальнейшее совершенствование профилактических мероприятий при проведении хирургических вмешательств (терапия низкомолекулярными гепаринами, прием нестероидных противовоспалительных препаратов) способствовало снижению частоты развития тромбозов у больных РА до 1% [39].

Механизм развития тромбозов при РЗ

Еще в середине XIX в. (1856) Р. Вирхов [40] постулировал, что факторами, предрасполагающими к развитию тромбозов, являются: 1) нарушение тока крови; 2) повреждение сосудистой стенки; 3) изменения свойств крови (как установлено позднее — гиперкоагуляция). Дальнейшие исследования подтвердили справедливость гипотезы. Компоненты триады являются лишь относительно самостоятельными, и их значимость не одинакова в патогенезе венозных и артериальных тромбозов. Ведущими факторами, определяющими развитие венозных тромбозов, являются стаз и дефицит компонентов систем противосвертывания. Возникновение артериальных тромбозов обусловлено прежде всего нарушением структуры стенки сосуда.

Протромботические факторы, приводящие к развитию тромбозов при РЗ, суммированы в табл. 3. Исключительно важное значение в развитии тромбоза принадлежит эндотелию сосудов, функциональное состояние которого может меняться под влиянием различных медиаторов.

Недавние исследования продемонстрировали, что функция эндотелия нарушается на самых ранних стадиях

РЗ. При хроническом воспалении и у генетически предрасположенных лиц создаются условия для преобладания протромботических процессов в сосудах [41, 42]. В то время как здоровый эндотелий предотвращает адгезию мононуклеарных клеток, воспалительный процесс сопровождается повышением концентрации провоспалительных цитокинов: интерлейкина 1 (ИЛ 1), ИЛ 6, фактора некроза опухоли α (ФНО α); белков острой фазы — С-реактивный белок (СРБ) — и экспрессией на мембране эндотелиальных клеток молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1), что приводит к инициации тромбообразования [43, 44]. Кроме того, некоторые из компонентов гемостаза (фактор Виллебранда, ингибитор плазминогена 1) могут играть значимую роль в развитии как РА, так и тромбозов [45, 71].

Гиперкоагуляция может быть определена как состояние, при котором активация свертывания компенсируется системой противосвертывания и клинические признаки тромбозов отсутствуют. При РЗ активация системы свертывания происходит как внутри сосуда, так и локально в местах воспаления. В частности, трансмембранный белок — тканевый фактор (ТФ) — экспрессируется в синовии при РА, ему принадлежит ведущая роль в инициации процесса коагуляции — первой фазе коагуляционного каскада и, возможно, воспаления [46]. Активированный ТФ связывается с депозитами фибрина на синовиальной мембране, а взаимодействие его с проферментом фактора VII приводит к активации фактора VII. Исследования показали, что ТФ, связанный с фактором VII, действует как регулятор неоангиогенеза паннуса [47]. В контексте артрита интенсивное отложение депозитов фибрина на синовиальной мембране содействует активации коагуляционного каскада.

Гиперкоагуляция, кроме того, может быть вторичной по отношению к присутствию аФЛ и нарушениям липидного профиля.

По современным представлениям, аФЛ не только серологический маркер, но и важный «патогенный» медиатор, вызывающий развитие тромбозов [48]. Эти антитела представлены гетерогенной группой имму-

Таблица 3 Протромботические факторы, приводящие к развитию тромбозов при РЗ

Фактор	Проявление, источник литературы
Эндотелиальная дисфункция	Воспаление [41] Генотип (HLA-DR1) [42] Повышение экспрессии клеточных молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1) [43] Синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ 1, ИЛ 6, ФНО α) [44] Повышение уровня фактора Виллебранда [45]
Гиперкоагуляция	Интенсивное отложение фибрина на синовиальной мембране [46, 47] аКЛ [48] Дислипидемия, высокий уровень ЛП(а) [49–51]
Протромботические условия	Снижение уровня АТ III, протеина С и S [50, 52] Повышение уровня фибриногена [47, 50] Гипергомоцистеинемия [53–57] Высокий уровень микрочастиц [54, 58–61]
Маркеры воспаления	Повышенный уровень острофазовых реактантов [62–66]
Наследственные мутации	Мутации в факторе V (Leiden), гене протромбина, МТГФР [28, 67–70]

ноглобулинов, распознающих антигенные детерминанты фосфолипидов и эпитопы, образующиеся в процессе взаимодействия фосфолипидов и протеинов, таких как аннексин V, протромбин, кардиолипин и β 2-гликопротеин I.

Присутствие аФЛ ассоциируется с повышенным риском развития венозных и артериальных тромбозов. Возможное влияние аФЛ на развитие тромбозов наиболее изучено при АФС (табл. 4).

Менее ясной представляется клиническая значимость аФЛ при других РЗ [52]. Так, повышенная продукция аФЛ наблюдается у 25–33% больных СКВ, но только у 10% из этих пациентов развиваются тромбоэмболические события [72]. С другой стороны, до 40% больных СКВ с тромбозами являются аФЛ-негативными [73].

Средняя распространенность аФЛ у больных РА составляет 28% [74, 75]. Однако лишь в немногих исследованиях выявлена связь между аФЛ и развитием тромбозов, и то в сочетании с другими факторами риска (СРБ, ревматоидный фактор – РФ – и антиядерные антитела) [76].

Некоторые исследования позволяют предположить, что терапия ингибиторами ФНО α у больных РЗ может вызвать индукцию аКЛ. Описаны ТЭЛА и тромбозы артерий нижних конечностей у больных, получавших терапию инфликсимабом, и развитие ТГВ у 3 пациентов, принимавших этанерцепт [77–79]. Однако у большинства больных повышение уровня аКЛ не ассоциировалось с развитием клинических признаков тромбозов [80].

У пациентов с ББ только в 20% случаев выявлялись аКЛ в низком титре; связи тромбообразования с присутствием аКЛ у больных ББ не замечено [49, 81].

Ведется активный поиск других маркеров тромбообразования у больных РЗ. Антитела к аннексину 2 (из семейства Ca^{2+} - и фосфолипид-связывающих белков) ассоциируются с развитием тромбозов у больных СКВ и АФС [82]. Аннексин – кофактор плазминогена и тканевого активатора плазминогена, под его влиянием увеличивается образование плазмينا. Кроме того, связываясь со специфическими рецепторами мембран лейкоцитов, аннексин угнетает различные стороны активности лейкоцитов – от эпителиальной адгезии до окислительного метаболизма.

В ретроспективном исследовании N. Sweiss и соавт. [83] было показано, что у больных СКВ изолированное присутствие в сыворотке антител к β 2-гликопротеину I подкласса IgA ассоциировалось с повышенным риском тромбоэмболического поражения (ОШ=4,282; 95% ДИ 1,338–13,569).

У серонегативных по аФЛ больных с АФС виментин рассматривается как «новый» кофактор для аФЛ [84]. Участие антител к виментину в патогенезе заболевания может быть связано с их способностью воздействовать на рецепторы интерлейкина и активировать ядерный фактор κB в клетках эндотелия.

У большинства ревматологических больных на самых ранних стадиях заболевания, прежде всего РА и СКВ, находят проатерогенные изменения в липидном профиле крови, что является значимым фактором риска тромбообразования. Уровень липопротеина (а) – ЛП(а) – у аКЛ-позитивных больных РА ассоциируется с развитием тромбозов периферических сосудов [50]. ЛП(а) может ингибировать активацию плазминогена и оказывать влияние на превращение плазминогена в плазмин, тем самым подавляя лизис фибрина [51]. В случае отсутствия у больных РЗ традиционных факторов кардиоваскулярного риска повышенный уровень ЛП(а) может рассматриваться как фактор, способствующий развитию венозных тромбоэмболий [47].

У больных ББ значимым маркером тромбообразования является повышение концентрации триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови (ОШ=1,58; 95% ДИ 1,09–2,30; $p<0,01$) [49].

Понятие «протромботические условия» включает в себя повышение факторов риска тромбозов и/или снижение антикоагулянтных факторов. К протромботическим условиям приводят снижение уровня антитромбина III (АТ III), протеинов С и S, повышение уровня фибриногена, гипергомоцистеинемия и высокий уровень микрочастиц.

Гипергомоцистеинемия ассоциируется с развитием заболеваний периферических сосудов как в общей популяции, так и при РЗ [53]. Протромботическая активация может быть следствием токсического действия гомоцистеина на эндотелий. Один из возможных механизмов – уменьшение образования эндотелиального оксида азота (NO), приводящее к гиперактивации тромбоцитов и нарушениям гемостаза *in situ* [54, 55]. Другой протромботи-

Таблица 4 Механизмы тромбообразования при АФС и болезни Бехчета

АФС [48]	Болезнь Бехчета [70]
1. Взаимодействие аФЛ с эндогенными антикоагулянтными факторами: – деструкция аннексина; – торможение активации протеина С; – подавление антитромбина	1. Воспаление сосудистой стенки 2. Участие медиаторов воспаления 3. Эндотелиальная дисфункция 4. Окислительный стресс
2. Связывание и активация тромбоцитов	
3. Взаимодействие с эндотелиальными клетками и индукция экспрессии молекул адгезии и тканевого фактора	
4. Активация каскада комплемента	

ческий механизм может быть связан со снижением экспрессии антикоагулянтного белка тромбомодулина, находящегося на мембране эндотелиальных клеток и функционирующего в качестве кофактора в процессе активации протеина С тромбином. Гипергомоцистеинемия способствует развитию эндотелиальной дисфункции, окислению липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), пролиферации гладкомышечных клеток сосудов [56]. Несколько исследований продемонстрировали связь активности РА с повышением концентрации гомоцистеина сыворотки [57, 71].

Протромботическое состояние при РА определяется, кроме того, циркуляцией компонентов клеток, называемых микрочастицами. Это мембраносвязанные везикулы размером 0,1–1 мкм, циркулирующие в крови и принимающие участие в развитии воспаления и тромбозов [54]. Микрочастицы в крови в основном имеют тромбоцитарное происхождение, реже образуются из лимфоцитов, моноцитов и эндотелиальных клеток наряду с телами апоптоза и экзосомами [58]. В крови и синовиальной жидкости больных РА находят повышенное содержание микрочастиц, коррелирующее с индексом активности DAS 28 [59, 60]. Синовиальные микрочастицы стимулируют ТФ и зависимое от фактора VII образование тромбина. Эта локальная гиперкоагуляция может играть роль в поддержании воспаления в суставе и в образовании фибринового сгустка [61].

Каких-либо первичных нарушений в системе гемостаза при ББ не выявлено [85]. Развитие тромбозов у больных ББ не ассоциируется с уровнями аКЛ, β₂-гликопротеина I, нарушениями в системе свертывания крови. Уровень протеинов С и S, антитромбина и гомоцистеина у всех больных ББ был нормальным [21, 85]. Механизм тромбообразования, как видно из табл. 4, существенно отличается от такового при АФС. Основной вклад в развитие тромбозов при ББ вносят воспаление сосудистой стенки и влияние воспалительных медиаторов.

Исследования последних лет выявили связь между воспалением и коагуляцией. J. Disse и соавт. указывают на взаимосвязь противосвертывающей и провоспалительной роли протеина С в антикоагулянтном каскаде свертывания крови [62]. Маркеры воспаления: ИЛ 1, ФНО α, эндоксигены – могут снижать активность протеина С, блокируя транскрипцию тромбомодулина и гена эндотелиального рецептора протеина С. Показано, что ФНО α может быть причиной повреждения эндотелия, активации тромбоцитов путем влияния на экспонирование ТФ на поверхности клеточных мембран, вызывая тем самым гиперкоагуляцию *in vivo* [63].

Получены данные, свидетельствующие о прямом влиянии СРБ на эндотелиальные клетки, что в свою очередь ведет к нарушению регуляции сосудистых молекул адгезии, стимуляции провоспалительных медиаторов и нарушению NO-зависимой вазодилатации сосудов [64, 65]. Повышенный уровень СРБ может выступать в качестве посредника в активации комплемента по классическому пути [64]. Кроме того, СРБ стимулирует выработку ТФ моноцитами, причем этот эффект потенцируется другими медиаторами воспаления (интерферон γ, липополисахарид) [66].

Остается до сих пор не ясным вопрос о причинно-следственных отношениях воспалительных маркеров и атеротромбоза.

К независимым факторам риска развития тромбозов относят наследственные тромбофилии. В популяции наиболее часто встречаются мутации V фактора свертывания крови (мутация Leiden), в гене протромбина и в гене 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР).

Метаанализ 17 исследований, включающий более 2000 больных СКВ, показал, что мутации в факторе V (фактор Leiden) встречаются у 6,4% больных, что не отличается от распространенности этого дефекта в популяции (3–8%) [28]. Риск развития тромбозов у таких пациентов с СКВ возростал почти в 3 раза (ОШ=2,88; 95% ДИ 1,98–4,20).

Данные литературы, касающиеся взаимосвязи мутаций в гене протромбина, МТГФР и тромбоэмболических состояний у больных СКВ, в основном указывают на отсутствие риска развития тромбоэмболий у носителей данных мутаций, однако размеры выборок крайне малы, чтобы делать окончательные выводы по этому вопросу [67–69].

Из генетических мутаций при РА только мутация в XIII факторе свертывания крови (фибринстабилизирующий фактор) ассоциируется с развитием ТЭЛА и ТГВ [70]. У больных ББ частота развития тромбозов не зависит от наличия наследственных тромбофилий [58].

В 2009 г. авторы из США [86] предложили термин *vascular rheumatology* («сосудистая ревматология»), исходя из того что при РЗ в процесс вовлекаются как мелкие, так и крупные сосуды. При РА, СКВ, ССД, АФС, системных васкулитах воспалительный процесс в сосудах приводит к нарушению ангиогенеза, повышению тромбообразования, что приводит к росту сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Мы полагаем, что этот термин имеет право на существование, поскольку может способствовать более детальному изучению данной проблемы, значимость которой сегодня уже не вызывает сомнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Thomas M. Venous thromboembolism — manifestations and diagnosis. *Hospital Pharmacist* 2006;13:199–204.
2. Tapson V.F. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008;358(10):1037–52.
3. Ageno W., Turpie A.G. Deep venous thrombosis in the medically ill. *Curr Hematol Rep* 2002;1(1):73–8.
4. Cervera R., Piette J.-Ch., Font J. et al. Antiphospholipid syndrome clinical and immunological manifestations and patterns of disease expression in cohort of 1000 patients. *Arthr Rheum* 2002;16(1):1019–27.
5. Решетняк Т.М., Александрова Е.Н., Мач Э.С. и др. Субклинические и клинические проявления атеросклероза при антифосфолипидном синдроме. *Тер арх* 2008;10:60–7.
6. Cervera R., Khamashta M.A., Font J. et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1,000 patients. *European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Medicine (Baltimore)* 1999;78(3):167–75.
7. Woo K.-S., Kim K.-E., Kim J.-M. et al. Prevalence and clinical associations of Lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies and anti-Beta 2-glycoprotein 1 antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Korean J Lab Med* 2010;30:38–44.
8. Ильина А.Е., Клюквина Н.Г., Александрова Е.Н. и др. Атеросклеротическое поражение сосудов при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме у мужчин. *Науч-практич ревматол* 2005;5:4–10.
9. Голоева Р.Г., Алекберова З.С., Мач Э.С., Танковский В.Э. Сосудистые проявления болезни Бехчета. *Науч-практич ревматол* 2010;2:51–8.
10. Liang K.P., Liang K.V., Matteson E.L. et al. Incidence of noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis and relationship to extraarticular disease manifestations. *Arthr Rheum* 2006;54(2):642–8.
11. Matta F., Singala R., Yaekoub A.Y. et al. Risk of venous thromboembolism with rheumatoid arthritis. *Thromb Haemost* 2009;101(1):134–8.
12. Wadhwa S. Deep vein thrombosis and haemolytic anaemia in a case of overlap syndrome. *J Indian Acad Clin Med* 2000;5(1):62–7.
13. Furey N.L., Schmid F.R., Kwaan H.C., Friederici H.H. Arterial thrombosis in scleroderma. *Br J Dermatol* 1975;93(6):683–93.
14. Liberati A.P., Ribeiro C.F., Skare T. Study about the association between anticardiolipin antibodies and peripheral vascular phenomena in patients suffering from systemic scleroderma. *An Bras Dermatol* 2010;85(3):403–5.
15. Huges G., Harris E., Gharavi A. The anticardiolipin syndrome. *J Rheum* 1986;13:486–9.
16. Baker W., Bick R. The clinical spectrum of antiphospholipid syndrome. *Haematol Oncol Clin N Amer* 2008;22:33–52.
17. Asherson R.A., Khamashta M.A., Ordi-Ros J. et al. The «primary» antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore)* 1989;68(6):366–74.
18. Provenzale J.M., Ortel T.L., Allen N.B. Systemic thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: lesion distribution and imaging findings. *Am J Roentgenol* 1998;170(2):285–90.
19. Behcet H. Some observations on the clinical picture of the so-called triple symptom complex. *Dermatologica* 1940;81:73–83.
20. Saadoun D., Wechsler B., Desseaux K. et al. Mortality in Behcet's disease. *Arthr Rheum* 2010;62(9):2806–12.
21. Mehta R., Zaffan M., Hascard D. Thrombosis and Behcet's syndrome in non-endemic regions. *Rheumatology* 2010;49:2003–4.
22. Yazici H., Yurdakul S., Hamuryudan V. Behcet disease. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:18–22.
23. Ben Ghorbel I., Ennaifer R., Lamoum M. et al. Budd-Chiari syndrome associated with Behcet's disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32(3):316–20.
24. Allenbach Y., Seror R., Pagnoux C. et al. High frequency of venous thromboembolic events in Churg-Strauss syndrome, Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis but not polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study on 1130 patients. *Ann Rheum Dis* 2009;68(4):564–7.
25. Ramagopalan S.V., Wotton C.J., Handel A.E. et al. Risk of venous thromboembolism in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record-linkage study. *BMC Med* 2011;10(9):1–9.
26. Sallai K.K., Nagy E., Bodo I. et al. Thrombosis risk in systemic lupus erythematosus: the role of thrombophilic risk factors. *Scand J Rheumatol* 2007;36(3):198–205.
27. Mok C.C., Ho L.Y., Yu K.L., To C.H. Venous thromboembolism in southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2010;29(6):599–604.
28. Kaiser R., Barton J.L., Chang M. et al. Factor V Leiden and thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Genes Immun* 2009;10(5):495–502.
29. Tektonidou M.G., Laskari K., Panagiotakos D.B., Moutsopoulos H.M. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthr Rheum* 2009;15(61 Suppl. 1):29–36.
30. Asanuma Y., Oeser A., Shintani A.K. et al. Premature coronary artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *New Eng J Med* 2003;349:2407–15.
31. Romero-Diaz J., Garcia-Sosa I., Sanchez-Guerrero J. Thrombosis in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases of recent onset. *J Rheumatol* 2009;36:68–75.
32. Zuber M., Kranzhöfer N., Lindemuth R. et al. A patient with mixed collagen disease, antiphospholipid syndrome and Sjögren syndrome. *Med Klin (Munich)* 1998;15(93 Suppl. 1):34–8.
33. Minenna G., Albanese L., D'Amore S. et al. Hereditary thrombophilia and systemic sclerosis. An unusual case report. *Recenti Prog Med* 2007;98(3):175–8.
34. Gupta R., Thabab M.M., Gupta S. Clinical significance of antiphospholipid antibodies in Indian scleroderma patients. *Rheumatol Int* 2009;23:12–4.
35. Tazawa R., Saijo Y., Abe T. et al. Pulmonary thromboembolism associated with antiphospholipid syndrome in scleroderma. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1997;35(12):1413–7.
36. Leite P.D., de Carvalho J.F. Systemic sclerosis sine scleroderma associated with antiphospholipid syndrome. *Rheumatol Int* 2010;9:35–8.
37. Zacharski L., Brown F., Memoli V. et al. Pathways of coagulation activation in situ in rheumatoid synovial tissue. *Clin Immunol Immunopathol* 1992;63:155–62.
38. Abernethy P.J. Surgery of the rheumatoid knee. *Ann Rheum Dis* 1990;49(2):830–6.
39. Van Heereveld H.A., Laan R.F., van den Hoogen F.H. et al. Prevention of symptomatic thrombosis with short term (low molecular weight) heparin in patients with rheumatoid arthritis after hip or knee replacement. *Ann Rheum Dis* 2001;60(10):974–6.
40. Virchow R. *Gesammelte Alhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin*. Frankfurt, Germany: Medinger Sohn, 1956;219–732.
41. Vaudo G., Marchesi S., Gerli R. et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis* 2004;63(1):31–5.
42. Gonzalez-Juanatey C., Testa A., Garcia-Castelo A. et al. HLA-DRB1 status affects endothelial function in treated patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2003;114(8):647–52.
43. Veale D.J., Maple C., Kirk G. et al. Soluble cell adhesion molecules — P-selectin and ICAM-1, and disease activity in patients receiving sulphasalazine for active rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1998;27(4):296–9.
44. Booth A.D., Jayne D.R., Kharbanda R.K. et al. Infliximab improves endothelial dysfunction in systemic vasculitis: a model of vascular inflammation. *Circulation* 2004;109(14):1718–23.

45. Koenig W. Haemostatic risk factors for cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 1998;19(Suppl. C):C39–C43.
46. Zacharski L.R., Brown F.E., Memoli V.A. et al. Pathways of coagulation activation in situ in rheumatoid synovial tissue. *Clin Immunol Immunopathol* 1992;63(2):155–62.
47. Mameli A., Barcellona D., Marongiu F. et al. Rheumatoid arthritis and thrombosis. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(5):846–55.
48. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра, 2004;73–99.
49. Leiba M., Seligsohn U., Sidi Y. et al. Thrombophilic factors are not the leading cause of thrombosis in Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63(11):1445–9.
50. Cerinic M.M., Valentini G., Sorano G.G. et al. Blood coagulation, fibrinolysis, and markers of endothelial dysfunction in systemic sclerosis. *Semin Arthr Rheum* 2003;32(5):285–95.
51. Von Depka M., Nowak-Göttl U., Eisert R. et al. Increased lipoprotein (a) levels as an independent risk factor for venous thromboembolism. *Blood* 2000;96(10):3364–8.
52. Feinbloom D., Bauer K.A. Assessment of hemostatic risk factors in predicting arterial thrombotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(10):2043–53.
53. Welch G.N., Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998;338(15):1042–50.
54. Wolf P. The nature and significance of platelet products in human plasma. *Br J Haematol* 1967;13(3):269–88.
55. Davi G., Di Minno G., Coppola A. et al. Oxidative stress and platelet activation in homozygous homocystinuria. *Circulation* 2001;104(10):1124–8.
56. Booth G.L., Wang E.E. Preventive health care, 2000 update: screening and management of hyperhomocysteinemia for the prevention of coronary artery disease events. The Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ* 2000;163(1):21–9.
57. Lazzarini P.E., Capocchi P.L., Selvi E. et al. Hyperhomocysteinemia, inflammation and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2007;6(7):503–9.
58. Wolfe F. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24(8):1477–85.
59. Knijff-Dutmer E.A., Koerts J., Nieuwland R. et al. Elevated levels of platelet microparticles are associated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2002;46(6):1498–503.
60. Berckmans R.J., Nieuwland R., Tak P.P. et al. Cell-derived microparticles in synovial fluid from inflamed arthritic joints support coagulation exclusively via a factor VII-dependent mechanism. *Arthr Rheum* 2002;46(11):2857–66.
61. Berckmans R.J., Nieuwland R., Kraan M.C. et al. Synovial microparticles from arthritic patients modulate chemokine and cytokine release by synoviocytes. *Arthr Res Ther* 2005;7(3):536–44.
62. Disse J., Petersen H.H., Larsen K.S. et al. The endothelial protein C receptor supports tissue factor ternary coagulation initiation complex signaling through protease-activated receptors. *J Biol Chem* 2011;286(7):5756–67.
63. Grignani G., Maiolo A. Cytokines and hemostasis. *Haematologica* 2000;85(9):967–72.
64. Manzi S., Wasko M.C. Inflammation-mediated rheumatic diseases and atherosclerosis. *Ann Rheum Dis* 2000;59(5):321–5.
65. Jialal I., Devaraj S., Venugopal S.K. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension* 2004;44:6–11.
66. Nakagomi A., Freedman S.B., Geczy C. Interferon- γ and lipopolysaccharide potentiate monocyte tissue factor induction by C-reactive protein. Relationship with age, sex, and hormone replacement treatment. *Circulation* 2000;101:1785–91.
67. Galli M., Finazzi G., Duca F. et al. The G1691 $\rightarrow$ A mutation of factor V, but not the G20210 $\rightarrow$ A mutation of factor II or the C677 $\rightarrow$ T mutation of methylenetetrahydrofolate reductase genes, is associated with venous thrombosis in patients with lupus anticoagulants. *Br J Haematol* 2000;108(4):865–70.
68. Topaloglu R., Akierli C., Bakkaloglu A. et al. Survey of factor V leiden and prothrombin gene mutations in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2001;20(4):259–61.
69. Brouwer J.L., Bijl M., Veeger N.J., Kluin-Nelemans H.C. The contribution of inherited and acquired thrombophilic defects, alone or combined with antiphospholipid antibodies, to venous and arterial thromboembolism in patients with systemic lupus erythematosus. *Blood* 2004;104(1):143–8.
70. Arlestig L., Wallberg-Jonsson S., Stegmayr B. et al. Polymorphism of genes related to cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25(6):866–71.
71. Wallberg-Jonsson S., Cvetkovic J.T., Sundqvist K.G. et al. Activation of the immune system and inflammatory activity in relation to markers of atherothrombotic disease and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29(5):875–82.
72. Lockshin M.D. Update on antiphospholipid syndrome. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2006;64(12):57–9.
73. Afeltra A., Vadacca M., Conti L. et al. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: congenital and acquired risk factors. *Arthr Rheum* 2005;53(3):452–9.
74. Olech E., Merrill J.T. The prevalence and clinical significance of antiphospholipid antibodies in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2006;8(2):100–8.
75. Filipowicz-Sosnowska A., Rupinski R., Walewska E. The prevalence and clinical significance of antiphospholipid antibodies in rheumatoid arthritis. *Pol Arch Med Wewn* 2007;117(Suppl.):33–8.
76. Wolf P., Gretler J., Aglas F. et al. Anticardiolipin antibodies in rheumatoid arthritis: their relation to rheumatoid nodules and cutaneous vascular manifestations. *Br J Dermatol* 1994;131(1):48–51.
77. Eklund K., Peltomaa R., Leirisalo-Repo M. Occurrence of pulmonary embolism during infliximab therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(5):679.
78. Nosbaum A., Goujon C., Fleury B. et al. Arterial thrombosis with anti-phospholipid antibodies induced by infliximab. *Eur J Dermatol* 2007;17(6):546–7.
79. Makol A., Grover M., Guggenheim C. et al. Etanercept and venous thromboembolism: a case series. *J Med Care Rep* 2010;4:12.
80. Petitpain N., Gambier N., Wahl D. et al. Arterial and venous thromboembolic events during anti-TNF therapy: a study of 85 spontaneous reports in the period 2000–2006. *Biomed Mater Eng* 2009;19(4–5):355–64.
81. Алекберова З.С., Прокаева Т.В., Решетняк Т.М. и др. Антифосфолипидные антитела при болезни Бехчета. *Клин мед* 2000;5:37–8.
82. Ao W., Zheng H., Chen X.W. et al. Anti-annexin II antibody is associated with thrombosis and/or pregnancy morbidity in antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus with thrombosis. *Rheumatol Int* 2010;13:27–9.
83. Sweiss N.J., Bo R., Kapadia R. et al. IgA anti-beta2-glycoprotein I autoantibodies are associated with an increased risk of thromboembolic events in patients with systemic lupus erythematosus. *PLoS One* 2010;19:5(8).
84. Ortona E., Capozzi A., Colasanti T. et al. Vimentin/cardioliipin complex as a new antigenic target of the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2010;116(16):2960–7.
85. Calamia K.T., Schirmer M., Melikoglu M. Major vessel involvement in Behcet's disease: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(1):24–31.
86. Szekanecz Z., Koch A. Vascular involvement in rheumatic disease: «vascular rheumatology». *Arthr Res Ther* 2008;10(5):1–10.